

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 46 374.3

**Anmeldetag:** 04. Oktober 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE  
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

**Bezeichnung:** Neue Betamimetika mit verlängerter Wirkungsdauer,  
Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwen-  
dung als Arzneimittel

**IPC:** C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

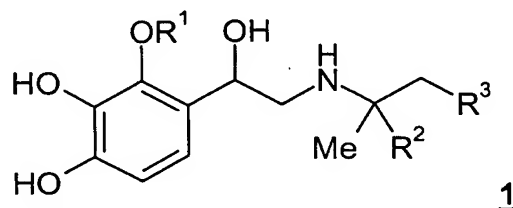
München, den 2. Juli 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Jerofsky

## Neue Betamimetika mit verlängerter Wirkungsdauer, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel 1

5



worin die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen.

10

### Hintergrund der Erfindung

Betamimetika (β-adrenerge Substanzen) sind aus dem Stand der Technik bekannt. Sie können in einer Vielzahl von therapeutischen Anwendungsgebieten sinnvoll eingesetzt werden.

15

Zur medikamentösen Therapie von Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

20

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können. Es ist insbesondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die aufgrund ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels eingesetzt werden können. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Betamimetika, die aufgrund

25

30

35

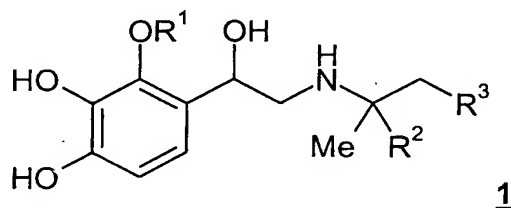
ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen verwendet werden können.

- Neben den vorstehend genannten Aufgaben ist es ferner Ziel der vorliegenden Erfindung, solche Betamimetika bereitzustellen, die nicht nur außerordentlich potent sondern ferner durch ein hohes Maß an Selektivität gegenüber dem  $\beta_2$ -Adreno-Rezeptor gekennzeichnet sind.

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

- R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann,  
oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1, worin

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

- R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, -OCF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> und -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und



bedeuten.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- 5 R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl;  
 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;  
 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus Methyl, Ethyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy, Ethoxy und Hydroxy, oder  
 10 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
 bedeuten.

Ferner bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

- 15 R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl;  
 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl;  
 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus Methyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy und Hydroxy, oder  
 20 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam die zweibindige Gruppe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
 bedeuten.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1 worin

- R<sup>1</sup> Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;  
 25 R<sup>2</sup> Methyl;  
 R<sup>3</sup> Methyl, Ethyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus Methyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy und Hydroxy, oder  
 30 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam die zweibindige Gruppe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
 bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1 worin

- R<sup>1</sup> Methyl;  
 35 R<sup>2</sup> Methyl;  
 R<sup>3</sup> Methyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Hydroxy, oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam die zweibindige Gruppe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

5 worin

R<sup>1</sup> Methyl;

R<sup>2</sup> Methyl;

R<sup>3</sup> Methyl oder Phenyl,  
oder

10 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam die zweibindige Gruppe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten.

Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind beispielsweise die folgenden Verbindungen der Formel 1:

- 15 - 4-[2-(1,1-Dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol ;
- 4-[1-Hydroxy-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol ;
- 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzol-1,2-diol ;
- 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzol-1,2-diol ;
- 20 - 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,3,5,6-tetra-methyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzol-1,2-diol;
- 4-[2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol;

25

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

- 30 Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren werden dabei beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat,
- 35 bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise

werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste.

- 5 So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

Von den vorstehend genannten Säureadditionssalzen sind die Salze der Chlorwasserstoffsäure, der Methansulfonsäure, der Benzoesäure und der

- 10 Essigsäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

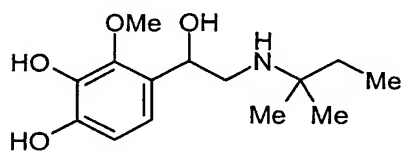
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen. Geeignete

- 15 Herstellverfahren sind beispielsweise aus der US 3657244 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische

- 20 Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

**Beispiel 1: 4-[2-(1,1-Dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol**



25

**a) Darstellung von 2-(1,1-Dimethyl-propylamino)-1-(4-methoxy-2,2-diphenylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon**

- 42,5 g  $\alpha$ -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylendioxyacetophenon (erhältlich gemäß  
 30 US 3657244) werden mit 30 g 1,1-Dimethylpropylamin in 150 mL Ethanol 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Diethylether versetzt und zweimal mit Wasser extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der verbleibende Rückstand in Ethylacetat gelöst und mit etherischer Salzsäure  
 35 angesäuert. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Ethylacetat und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 26 g (56 %, Hydrochlorid);

Schmp. = 174-176 °C.

b) Darstellung von 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-propylamino)-ethanon

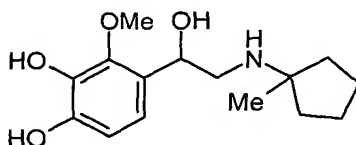
- 5 25 g 2-(1,1-Dimethyl-propylamino)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon werden mit 50 mL 15%iger methanolischer Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in Acetonitril gelöst und mit Ethylacetat versetzt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Acetonitril und Diethylether
- 10 gewaschen. Ausbeute: 15 g (92%) der Verbindung als Hydrochlorid. Zur weiteren Reinigung kann aus dem Hydrochlorid nach üblichen Bedingungen die freie Base freigesetzt werden, die in Methanol aufgeschlämmt, mit der äquimolaren Menge Benzoessäure versetzt und erwärmt wird. Die so erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Schmp. = 151-154 °C (Benzoat).

15

c) Darstellung von 4-[2-(1,1-Dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol

- 6,5 g 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-propylamino)-ethanon werden mit 0,1 g Platinoxid in 125 mL Methanol hydriert. Der Katalysator wird
- 20 abgesaugt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Ethylacetat und Diethylether gewaschen.
- Ausbeute: 5,5 g (85 %; Benzoat); Schmp. = 172-174 °C.

- 25 **Beispiel 2: 4-[1-Hydroxy-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol**



a) Darstellung von 1-Methyl-cyclopentylamin

- 30 66.5 g Natriumcyanid werden in 150 mL Eisessig gelöst. Eine Lösung aus 300 mL Schwefelsäure und 150 mL Eisessig wird bei 5-10 °C tropfenweise zu der Natriumcyanidlösung gegeben. 126 g 1-Methyl-cyclopentanol werden zu dieser Mischung gegeben. Die erhaltene Mischung wird über Nacht stengelassen. Anschließend werden 210 mL Wasser und unter Eiskühlung 770 g Natronlauge in
- 35 1.5 L Wasser zugesetzt. Es wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt und das Amin mit Wasserdampfdestillation isoliert. Das Destillat wird mit konz. Salzsäure angesäuert,

mit Diethylether extrahiert und anschließend mit 50% iger Natronlauge alkalisch gestellt. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert (Kp 760 mm= 114-115 °C). Ausbeute: 45 g (36 %).

5 b) Darstellung von 1-(4-Methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethanon

35 g  $\alpha$ -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylendioxyacetophenon werden mit 45 g 1-Methyl-cyclopentylamin in 150 mL Ethanol 1 Stunde refluxiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Diethylether gelöst, mit Wasser extrahiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird in Acetonitril gelöst, mit Salzsäure angesäuert und die erhaltenen Kristalle isoliert.

10 Ausbeute: 19 g (48%; Hydrochlorid); Schmp. = 173 °C (Zersetzung).

15 c) Darstellung von 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1-methyl-cyclopentyl-amino)-ethanon

19 g 1-(4-Methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-(1-methyl-cyclopentyl-amino)-ethanon werden in 190 mL 15% methanolischer Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Acetonitril gelöst. Die ausfallenden Kristalle werden mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 11 g (88%; Hydrochlorid); Schmp. = 187-189 °C (Zersetzung).

20

25 d) Darstellung von 4-[1-Hydroxy-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol

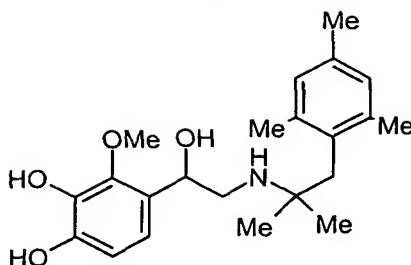
5 g 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1-methyl-cyclopentyl-amino)-ethanon-hydrochlorid werden mit 0.2 g PtO<sub>2</sub> in 200 mL Methanol hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird in Ethanol gelöst und mit 5 g Natriumbenzoat versetzt.

30 Die Titelverbindung wird in Form ihres Benzoats isoliert.

Ausbeute: 4,5 g (70.5%; Benzoat); Schmp. = 179-180 °C.

Beispiel 3: 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzol-1,2-diol





a) Darstellung von 2-Chloromethyl-1,3,5-trimethyl-benzol

400 g Mesitylen werden mit 130 g Paraformaldehyd zusammengegeben und bei 60-70 °C werden innerhalb von 7 Stunden 2 L Salzsäure eingeleitet. Dann wird mit  
 5 Benzol extrahiert und die org. Phase anschließend mit 2N Natronlauge gewaschen. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert.  
 Ausbeute: 204 g (36 %); Kp<sub>15</sub> = 130-140 °C.

b) Darstellung von (2,4,6-Trimethyl-phenyl)-acetonitril

10 66 g Natriumcyanid werden in 100 mL Wasser und 140 mL Ethanol unter Rückfluss gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Zu dieser Lösung werden langsam 136 g 2-Chloromethyl-1,3,5-trimethyl-benzol zugetropft und man lässt 3 Stunden unter Rückfluss rühren. Es wird mit 1 L Wasser verdünnt und dreimal mit je 200 mL Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und  
 15 das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert. Ausbeute: 92 g (72%); Kp<sub>15</sub> = 145-153 °C.

c) Darstellung von (2,4,6-Trimethyl-phenyl)-essigsäure

Zu einer auf 50 °C erwärmten Lösung von 1,1 L Wasser und 915 mL konz.

20 Schwefelsäure werden 155 g (2,4,6-Trimethyl-phenyl)-acetonitril gegeben. Es wird 6 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 3 kg Eis gegeben. Der Feststoff wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.  
 Ausbeute: 131 g (86% d.Th.); Schmp. = 163-166 °C.

25 d) Darstellung von (2,4,6-Trimethyl-phenyl)-essigsäuremethylester

173 g (2,4,6-Trimethyl-phenyl)-essigsäure werden in 131 mL konz. Salzsäure und 1,1 L Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit einer gesättigten  
 30 wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 116 g (57 %); Kp<sub>15</sub> = 140 °C.

e) 2-Methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-propan-2-ol

Aus 38 g Magnesium und 222 g Methyljodid in 1,2 L Diethylether und 116 g (2,4,6-Trimethyl-phenyl)-essigsäuremethylester werden unter Standardbedingungen in einer Grignard Reaktion 97 g (79 %) der Titelverbindung hergestellt.  $Kp_{15} = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

5

f) Darstellung von N-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-formamid

90 mL Eisessig und 33 g Kaliumcyanid werden unter Eiskühlung zusammengegeben. 90 mL Schwefelsäure und 90 mL Eisessig werden anschließend bei  $20^{\circ}\text{C}$  zugetropft. 65 g 2-Methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-propan-2-ol werden langsam, bei konstanter Temperatur zu der Lösung gegeben. Nach beendeter Zugabe wird eine weitere Stunde gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand fraktioniert destilliert.

15 Ausbeute: 55 g (74 %);  $Kp_{0,1} = 155\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

g) Darstellung von 1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamin

61 g N-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-formamid werden mit 35 g Kaliumhydroxid in 155 mL Ethylenglycol 9 Stunden unter Rückfluss gerührt und nach beendeter Reaktion auf 1 kg Eis gegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert. Ausbeute: 48 g (89 %);  $Kp_{15} = 135\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

20

h) Darstellung von 2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon

25

42,5 g  $\alpha$ -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylenedioxyacetophenon werden mit 22 g 1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamin und 17 g Kaliumcarbonat in 150 mL Ethanol und 50 mL Acetonitril 3 Stunden unter Rückfluss gerührt.

Die Feststoffe werden abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in wenig Acetonitril gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Acetonitril und Ethylacetat gewaschen.

30

Ausbeute: 25 g (44 %; Hydrochlorid); Schmp. =  $240\text{--}250^{\circ}\text{C}$ .

i) Darstellung von 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-ethanon

35

17 g 2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon-hydrochlorid werden mit 170 mL 15%iger methanolischer Salzsäure 90 min unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird

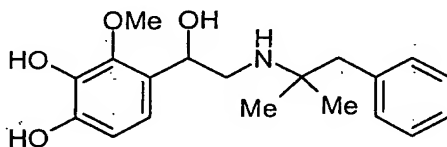
unter vermindertem Druck größtenteils abdestilliert. Der verbleibende Rückstand kristallisiert aus. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Ausbeute: 10 g (80%; Hydrochlorid) Schmp. = 199-201 °C.

5 i) Darstellung von 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzol-1,2-diol

9 g 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-ethanon-hydrochlorid werden mit 0,4 g Platin(IV)oxid in 125 mL Methanol hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter  
10 vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 mL Ethylacetat gelöst und die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether und Ethylacetat gewaschen.

Ausbeute: 6 g (67 %, Hydrochlorid); Schmp. = 98-105 °C.

15 Beispiel 4: 4-[2-(1,1-Dimethyl-2-phenyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol



a) Darstellung von 2-(1,1-Dimethyl-phenylethylamino)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon

20 45 g  $\alpha$ -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylendioxyacetophenon werden mit 39 g 1,1-Dimethyl-2-phenylethylamin in 200 mL Ethanol 3 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Wasser versetzt. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Toluol und Essigester gewaschen. Ausbeute: 34 g (61%, Hydrochlorid); Schmp. = 167-  
25 170°C.

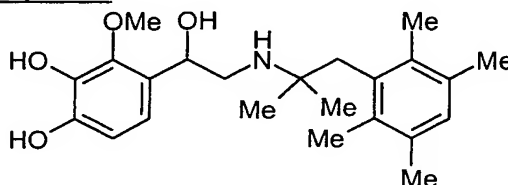
b) Darstellung von 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethylamino)-ethanon

34 g des HCl-Salzes von 2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethylamino)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon werden in 340 mL 15%iger methanolischer Salzsäure 2 Stunden refluxiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduzierten Druck abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und mit Ethylacetat und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 18 g (77%, Hydrochlorid); Schmp. 192-196°C.

c) Darstellung von 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-phenyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzol-1,2-diol

- 10 g 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethylamino)-ethanon hydrochlorid werden mit 0.5 g PtO<sub>2</sub> in 200 mL Methanol hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel unter reduzierten Druck abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird in 200 mL Acetonitril gelöst, mit 5 g Natriumbenzoat versetzt und 15 min refluxiert. Nach dem Abfiltrieren des überschüssigen Natriumbenzoats wird das aus dem Filtrat auskristallisierte Produkt abfiltriert und mit Acetonitril und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 64.5% (Benzoat); Schmp. 149-150°C.

**Beispiel 5:** 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,3,5,6-tetra-methyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzol-1,2-diol



- 15 a) Darstellung von 2-[1,1-Dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamin]-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon
- 28.5 g  $\alpha$ -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylendioxyacetophenon, 11 g 1,1-Dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamin, und 8 g Natriumcarbonat werden 3 Stunden in einer Lösung aus 100 mL Ethanol und 10 mL Acetonitril refluxiert.
- 20 Anschließend werden die anorganischen Salze abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, mit etherischer Salzsäure angesäuert und mit Diethylether versetzt. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und dann in Wasser aufgekocht. Das Produkt wird nach Filtration und Trocknung erhalten.
- 25 Ausbeute 11 g (Hydrochlorid); Schmp. 194-198°C.

b) Darstellung von 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamin]-ethanon

- 11 g 2-[1,1-Dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamin]-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon-hydrochlorid läßt man in 110 mL 15%iger methanolischer Salzsäure 1.5 Stunden refluxieren. Das Rohprodukt wird abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und dann aus Methanol/Diethylether ausgefällt. Ausbeute: 7 g (Hydrochlorid); Schmp. 213-215° (Zersetzung).

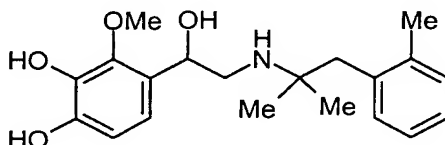
c) Darstellung von 4-[2-[1,1-Dimethyl-2-(2,3,5,6-tetra-methyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol

7 g 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamin]-ethanon-hydrochlorid werden mit 0.2 g Platin(IV)oxid in 100 mL

- 5 Methanol hydriert. Anschließend wird der Katalysator mittels Filtration entfernt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 mL Wasser gelöst und mit 1 N Salzsäure versetzt. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und nach dem Trocknen in Ethylacetat umkristallisiert. Ausbeute: 5 g; Schmp. 165-168°C.

10

**Beispiel 6:** 4-[2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol



- 15 a) Darstellung von 2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamin)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon

26 g  $\alpha$ -Brom-2-methoxy-3,4-diphenylmethylendioxyacetophenon, 10 g 1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamin und 9,5 g Natriumcarbonat läßt man 3 Stunden in Acetonitril refluxieren. Die anorganischen Salze werden abfiltriert und das Lösungsmittel

- 20 abdestilliert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit etherischer Salzsäure angesäuert, wobei das Ausgangsamin ausfiel und abgesaugt wird. Nach Zugabe von Diethylether zum Filtrat kristallisiert das Produkt aus.

Ausbeute 10 g (30%; Hydrochlorid); Schmp. 180-184°C.

- 25 b) Darstellung von 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamin)-ethanon

10 g 2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamin)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanon-hydrochlorid werden in 100 mL 15%iger methanolischer Salzsäure 1.5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die

- 30 Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat umkristallisiert. Der nach Filtration vorliegende Feststoff wird mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute 6 g (85%; Hydrochlorid); Schmp. 198-201° (Zersetzung).

- 35 c) Darstellung von 4-[2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzol-1,2-diol

4 g 1-(3,4-Dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamin)-ethanon-hydrochlorid werden mit 0.2 g Platin(IV)oxid in 50 mL Methanol unter Normalbedingungen hydriert. Anschließend wird der Katalysator mittels Filtration entfernt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml  
 5 Acetonitril und 3 g Natriumbenzoat versetzt. Man läßt 20 Minuten unter Rückfluß rühren und filtriert den anorganischen Bestandteil ab. Das aus dem Filtrat auskristallisierende Produkt wird abgesaugt und in Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute 2.4 g (Benzoat); Schmp. 114°C.

10

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen  
 15 Wirksamkeit als Betamimetikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

Dies sind beispielsweise die Therapie des Asthmas, der COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), die Hemmung verfrüht einsetzender Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), die Wiederherstellung des Sinusthythmus im Herzen bei atrio-ventrikulärem Block, sowie die Behebung bradykaler Herzrhythmusstörungen  
 20 (Antiarrhythmikum), die Therapie des Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) sowie die Behandlung von Juckreiz und Entzündungen der Haut.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit  
 25 anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Anticholinergika, gegebenenfalls andere Betamimetica, Antiallergika, PDE IV-Inhibitoren, PAF-Antagonisten, Leukotrien-  
 30 Antagonisten und Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Als Beispiele für Anticholinergika sind zu nennen das Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid und insbesondere das Tiotropiumbromid.

Arzneimittelkombinationen die neben den erfindungsgemäßen Verbindungen der  
 35 Formel 1 das Tiotropiumbromid als weiteren Wirkstoff enthalten sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt. Diese Kombination ist von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Asthma oder COPD, insbesondere von COPD.

Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Pulver etc. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen.

- 5 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, 10 wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, 15 beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten 20 Hilfsstoffe verwendet werden können.

- Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder 25 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

- Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, 30 Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösungsmittel eingesetzt werden können, 35 hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die

Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol

5 beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, 10 Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

15

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, 20 vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

25 Bei der erfindungsgemäß bevorzugten Applikation der Verbindungen der Formel 1 zur Therapie von Asthma oder COPD werden besonders bevorzugt inhalativ applizierbare Darreichungsformen eingesetzt. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von 30 dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

35 Erfindungsgemäß einsetzbare Inhalationspulver können 1 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Sind die Wirkstoffe 1 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen:



Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur

- 5 Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

- Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine  
 10 maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend  
 15 genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch  
 20 abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

- Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 im Treibgas gelöst  
 25 oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 in getrennten

Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

- Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem  
 30 Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung  
 35 kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

Die treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien,

Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

- Die vorstehend genannten treibgashaltigen Inhalationaerosole können mittels im  
5 Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden.

- Ferner kann die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffe 1 in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel  
10 kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders  
15 bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete  
20 anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure,  
25 Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften,  
30 z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.
- In diesen Formulierungen kann gegebenenfalls auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder  
35 Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol,

- 5 Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner,
- 15 Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.
- 20 Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

- Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor
- 25 Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und dem Wirkstoff 1 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

- 35 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen

sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

### Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

10	A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
		Wirkstoff	100 mg
		Milchzucker	140 mg
		Maisstärke	240 mg
		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
15		Magnesiumstearat	5 mg
			<hr/> <hr/> 500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

25

30	B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
		Wirkstoff	80 mg
		Milchzucker	55 mg
		Maisstärke	190 mg
		Mikrokristalline Cellulose	35 mg
		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
35		Magnesiumstearat	2 mg
			<hr/> <hr/> 400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung

gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

5

C) Ampullenlösung

	Wirkstoff	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
10	Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

15

D) Dosieraerosol

20	Wirkstoff	0,005
	Sorbitantrioleat	0,1
	Monofluortrichlormethan und TG134a : TG227 2:1	ad 100

25 Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).



E) Lösungen (in mg/100ml)

30

	Wirkstoff	333.3 mg
	Tiotropiumbromid	333.3 mg
	Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
	EDTA	50.0 mg
35	HCl (1n)	ad pH 3.4

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

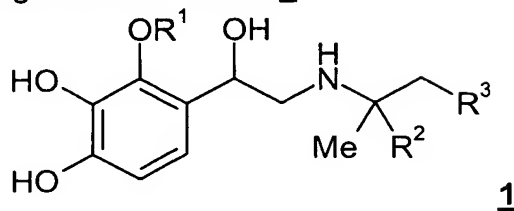
F) Inhalationpulver

Wirkstoff	6 µg
Tiotropiumbromid	6 µg
Lactose Monohydrat	ad 25 mg

- 5 Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

# Patentansprüche

## 1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5      worin

R¹    C₁-C₄-Alkyl;

R²    C₁-C₄-Alkyl;

R³    C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

oder

R² und R³ gemeinsam eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus -CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂- bedeuten.

## 15    2) Verbindungen der Formel 1 gemäß Anspruch 1, worin

R¹    C₁-C₄-Alkyl;

R²    C₁-C₄-Alkyl;

R³    C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus C₁-C₃-Alkyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, -OCF₃, -CHF₂, -NHCOCH₃ und -NHSO₂CH₃,

oder

R² und R³ gemeinsam eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus -CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-

bedeuten.

## 25    3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

R¹    C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl;

R²    C₁-C₄-Alkyl;

R³    C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste

ausgewählt aus Methyl, Ethyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy und Hydroxy, oder

R² und R³ gemeinsam eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus -CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-

bedeuten.

- 4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl;

5 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl;

R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus Methyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy und Hydroxy, oder

10 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam die zweibindige Gruppe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten.

- 5) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

R<sup>1</sup> Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

15 R<sup>2</sup> Methyl;

R<sup>3</sup> Methyl, Ethyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus Methyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy und Hydroxy, oder

20 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam die zweibindige Gruppe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten.

- 6) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

25 R<sup>1</sup> Methyl;

R<sup>2</sup> Methyl;

R<sup>3</sup> Methyl oder Phenyl, das gegebenenfalls ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert sein kann durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Hydroxy,

30 oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam die zweibindige Gruppe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten.

- 7) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

35 R<sup>1</sup> Methyl;

R<sup>2</sup> Methyl;

R<sup>3</sup> Methyl oder Phenyl, oder

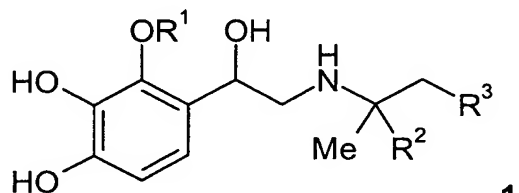


R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam die zweibindige Gruppe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten.

- 5 8) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.
- 10 9) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als Arzneimittel.
- 15 10) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen Betamimetika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.
- 20 11) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, verfrüht einsetzenden Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), atrio-ventrikulärem Block sowie bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) und von Juckreiz und Entzündungen der Haut.
- 25 12) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 30 13) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Anticholinergika, Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, PDEIV-Inhibitoren, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.
- 35 14) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner Tiotropiumbromid als Wirkstoff enthalten.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5

1

worin die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen.

10

**DECLARATION**

I, Jane Roberta Mann, B.A., a Translator, of Frank B. Dehn & Co., 59 St Aldates, Oxford OX1 1ST, England, do declare that I have a competent knowledge of the English and German languages and that the document that is annexed hereto is a true and accurate translation of the German text of the U.S. Provisional Application Serial No. 60/432,499 filed December 11, 2002.

I further declare that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

I acknowledge that wilful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both [18 U.S.C. 1001] and may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.



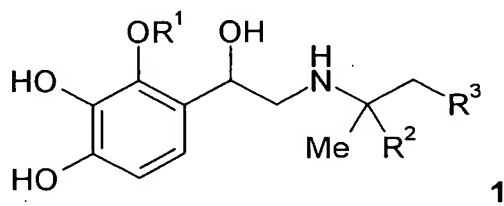
---

Signed this 20th day of August, 2003

81900pri.208

**New Betamimetics With A Prolonged Duration Of Activity, Processes For Preparing Them And Their Use As Pharmaceutical Compositions**

The present invention relates to compounds of general formula 1



wherein the groups R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> may have the meanings given in the claims and in the specification, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions, particularly for the treatment of inflammatory and obstructive respiratory complaints.

Background To The Invention

Betamimetics ( $\beta$ -adrenergic substances) are known from the prior art. They may be used to good effect in a variety of therapeutic fields.

For drug treatment of diseases it is often desirable to prepare medicaments with a longer duration of activity. As a rule, this ensures that the concentration of the active substance in the body needed to achieve the therapeutic effect is guaranteed for a longer period without the need to re-administer the drug at frequent intervals. Moreover, giving an active substance at longer time intervals contributes to the well-being of the patient to a high degree. It is particularly desirable to prepare a pharmaceutical composition which can be used therapeutically by administration once a day (single dose). The use of a drug once a day has the advantage that the patient can become accustomed relatively quickly to regularly taking the drug at certain times of the day.

The aim of the present invention is therefore to provide betamimetics which are characterised by a longer duration of activity and can thus be used to prepare pharmaceutical compositions with a longer duration of activity. A particular aim of the invention is to prepare betamimetics which, by virtue of their long-lasting effect, can be used to prepare a drug for administration once a day. A further objective of the invention is to prepare new betamimetics which, by virtue of their long-lasting effect, can be used to prepare a drug for

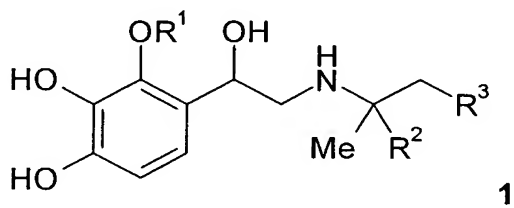
administration once a day for the treatment of inflammatory or obstructive respiratory complaints.

In addition to the above objectives, the present invention also sets out to provide betamimetics which are not only exceptionally potent but are also characterised by a high degree of selectivity with respect to the  $\beta_2$ -adreno-receptor.

### Detailed Description Of The Invention

Surprisingly it has been found that the abovementioned problems are solved by compounds of general formula 1.

Accordingly, the present invention relates to compounds of general formula 1



wherein

R¹ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R² denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R³ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or phenyl, which may optionally be mono- or polysubstituted,

or

R² and R³ together denote a double-bonded group selected from -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Preferred are compounds of formula 1, wherein

R¹ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R² denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R³ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, CF<sub>3</sub>, methoxy, ethoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, -OCF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> and -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

or

R² and R³ together denote a double-bonded group selected from -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and -



Also preferred are compounds of general formula 1, wherein

$\text{R}^1$  denotes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, preferably methyl;

$\text{R}^2$  denotes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl;

$\text{R}^3$  denotes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from methyl, ethyl,  $\text{CF}_3$ , methoxy, ethoxy and hydroxy, or

$\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  together denote a double-bonded group selected from  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  and  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

Also preferred are compounds of general formula 1, wherein

$\text{R}^1$  denotes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, preferably methyl;

$\text{R}^2$  denotes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, preferably methyl;

$\text{R}^3$  denotes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, preferably methyl, or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from methyl,  $\text{CF}_3$ , methoxy and hydroxy, or

$\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  together denote the double-bonded group  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

Preferred compounds of general formula 1 according to the invention are those wherein

$\text{R}^1$  denotes methyl or ethyl, preferably methyl;

$\text{R}^2$  denotes methyl;

$\text{R}^3$  denotes methyl, ethyl or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from methyl,  $\text{CF}_3$ , methoxy and hydroxy,  
or

$\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  together denote the double-bonded group  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

Particularly preferred are compounds of general formula 1 wherein

$\text{R}^1$  denotes methyl;

$\text{R}^2$  denotes methyl;

$\text{R}^3$  denotes methyl or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from methyl, ethyl and hydroxy,  
or

$\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  together denote the double-bonded group  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

Also preferred according to the invention are compounds of general formula 1, wherein

R<sup>1</sup> denotes methyl;

R<sup>2</sup> denotes methyl;

R<sup>3</sup> denotes methyl or phenyl,

or

R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together denote the double-bonded group -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Of exceptional importance according to the invention are for example the following compounds of formula 1:

- 4-[2-(1,1-dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol;
- 4-[1-hydroxy-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol;
- 4-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzene-1,2-diol;
- 4-{2-[1,1-dimethyl-2-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzene-1,2-diol;
- 4-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetra-methyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzene-1,2-diol;
- 4-[2-(1,1-dimethyl-2-*o*-tolyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol.

The invention relates to the compounds of formula 1, optionally in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers or racemates, in the form of the free bases or the corresponding acid addition salts with pharmacologically acceptable acids. By acid addition salts with pharmacologically acceptable acids are meant the salts selected from among the hydrochloride, hydrobromide, hydriode, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrobenzoate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrooxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-*p*-toluenesulphonate, preferably the hydrochloride, hydrobromide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydrofumarate and hydromethanesulphonate.

Unless otherwise stated, the alkyl groups are straight-chained or branched alkyl groups having 1 to 4 carbon atoms. The following are mentioned by way of example: methyl, ethyl, propyl or butyl. In some cases the abbreviations

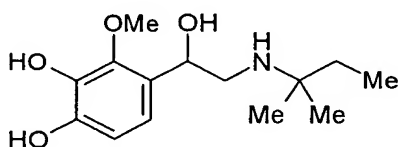
Me, Et, Prop or Bu are used to denote the groups methyl, ethyl, propyl or butyl. Unless otherwise stated, the definitions propyl and butyl include all the possible isomeric forms of the groups in question. Thus, for example, propyl includes n-propyl and iso-propyl, butyl includes iso-butyl, sec.butyl and tert.-butyl, etc.

Of the abovementioned acid addition salts, the salts of hydrochloric acid, methanesulphonic acid, benzoic acid and acetic acid are particularly preferred according to the invention.

The compounds according to the invention may be prepared analogously to the methods already known in the art. Suitable methods of preparation are known for example from US 3657244, to the contents of which reference is made hereby.

The examples of synthesis described below serve to illustrate the present invention more fully. They are intended only as examples of procedure to illustrate the invention without restricting it to the subject matter described hereinafter.

**Example 1 : 4-[2-(1,1-dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol**



a) Preparation of 2-(1,1-dimethyl-propylamino)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone:

42.5 g of  $\alpha$  bromo-2-methoxy-3,4-diphenylmethylenedioxyacetophenone (obtainable according to US 3657244) are refluxed with 30 g of 1,1-dimethylpropylamine in 150 ml of ethanol for 3 hours with stirring. The solvent is distilled off under reduced pressure and the residue is combined with diethyl ether and extracted twice with water. After the solvent has been distilled off under reduced pressure the residue remaining is dissolved in ethyl acetate and acidified with ethereal hydrochloric acid. The



precipitated crystals are suction filtered and washed with ethyl acetate and diethyl ether.

Yield: 26 g (56 %, hydrochloride); melting point = 174-176 °C.

b) Preparation of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-propylamino)-ethanone:

25 g of 2-(1,1-dimethyl-propylamino)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone are refluxed with 50 ml of 15% methanolic hydrochloric acid for 2 hours with stirring. The solvent is distilled off under reduced pressure and the residue is dissolved in acetonitrile and combined with ethyl acetate. The precipitated crystals are suction filtered and washed with acetonitrile and diethyl ether.

Yield: 15 g (92%) of the compound as the hydrochloride.

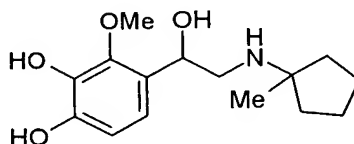
For further purification the free base may be released from the hydrochloride under the usual conditions, then suspended in methanol, combined with an equimolar amount of benzoic acid and heated. The crystals thus obtained are suction filtered and washed with diethyl ether. Melting point = 151-154 °C (benzoate).

c) Preparation of 4-[2-(1,1-dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol:

6.5 g of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-propylamino)-ethanone are hydrogenated with 0.1 g of platinum oxide in 125 ml of methanol. The catalyst is suction filtered and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue is dissolved in ethyl acetate, the precipitated crystals are suction filtered and washed with ethyl acetate and diethyl ether.

Yield: 5.5 g (85 %; benzoate); melting point = 172-174 °C.

**Example 2: 4-[1-hydroxy-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol**



a) Preparation of 1-methyl-cyclopentylamine:

66.5 g of sodium cyanide are dissolved in 150 ml glacial acetic acid. A solution of 300 ml of sulphuric acid and 150 ml of glacial acetic acid is

added dropwise at 5-10°C to the sodium cyanide solution. 126 g of 1-methyl-cyclopentanol are added to this mixture. The mixture obtained is left to stand overnight. Then 210 ml of water and, while cooling with ice, 770 g of sodium hydroxide solution in 1.5 litres of water are added thereto. The mixture is refluxed for 4 hours and the amine is isolated by steam distillation. The distillate is acidified with conc. hydrochloric acid, extracted with diethyl ether and then made alkaline with 50% sodium hydroxide solution. The residue is fractionally distilled ( $B_p$  760 mm = 114-115 °C). Yield: 45 g (36 %).

b) Preparation of 1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethanone:

35 g of  $\alpha$ -bromo-2-methoxy-3,4-diphenylmethylenedioxyacetophenone are refluxed for 1 hour with 45 g of 1-methyl-cyclopentylamine in 150 ml of ethanol. The solvent is distilled off under reduced pressure, the residue is dissolved in diethyl ether, extracted with water and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue remaining is dissolved in acetonitrile, acidified with hydrochloric acid and the crystals obtained are isolated.

Yield: 19 g (48%; hydrochloride); melting point = 173 °C (decomposition).

c) Preparation of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1-methyl-cyclopentyl-amino)-ethanone:

19 g of 1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethanone are refluxed in 190 ml of 15% methanolic hydrochloric acid for 2 hours with stirring. The solvent is distilled off under reduced pressure and the residue remaining is dissolved in acetonitrile. The precipitated crystals are washed with diethyl ether.

Yield: 11 g (88%; hydrochloride); melting point = 187-189 °C (decomposition).

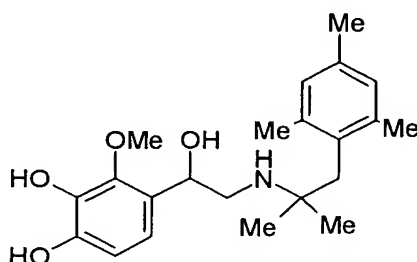
d) Preparation of 4-[1-hydroxy-2-(1-methyl-cyclopentylamino)-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol:

5 g of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1-methyl-cyclopentyl-amino)-ethanone-hydrochloride are hydrogenated with 0.2 g of  $PtO_2$  in 200 ml methanol. The catalyst is suction filtered and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue remaining is dissolved in ethanol

and combined with 5 g of sodium benzoate. The title compound is isolated in the form of its benzoate.

Yield: 4.5 g (70.5%; benzoate); melting point = 179-180 °C.

**Example 3: 4-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzene-1,2-diol**



a) Preparation of 2-chloromethyl-1,3,5-trimethyl-benzene:

400 g of mesitylene are combined with 130 g of paraformaldehyde and 2 litres of hydrochloric acid are piped in at 60-70°C within 7 hours. Then the mixture is extracted with benzene and the org. phase is then washed with 2N sodium hydroxide solution. The residue is fractionally distilled.

Yield: 204 g (36 %); bp<sub>15</sub> = 130-140 °C.

b) Preparation of (2,4,6-trimethyl-phenyl)-acetonitrile:

66 g of sodium cyanide are refluxed in 100 ml water and 140 ml of ethanol with stirring, until a clear solution is formed. 136 g of 2-chloromethyl-1,3,5-trimethyl-benzene are slowly added dropwise to this solution and the mixture is refluxed for 3 hours with stirring. It is diluted with 1 litre of water and extracted three times with 200 ml of benzene. The combined organic phases are washed with water and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue is fractionally distilled.

Yield: 92 g (72%); bp<sub>15</sub> = 145-153 °C.

c) Preparation of (2,4,6-trimethyl-phenyl)-acetic acid:

155 g (2,4,6-trimethyl-phenyl)-acetonitrile are added to a solution of 1.1 litre of water and 915 ml of conc. sulphuric acid heated to 50°C. The mixture is refluxed for 6 hours with stirring. Then the reaction mixture is poured onto 3 kg of ice. The solid is suction filtered and washed with water.

Yield: 131 g (86%); melting point = 163-166 °C.

d) Preparation of methyl (2,4,6-trimethyl-phenyl)-acetate:

173 g (2,4,6-trimethyl-phenyl)-acetic acid are refluxed in 131 ml of conc. hydrochloric acid and 1.1 l of methanol for 3 hours with stirring. The solvent is distilled off under reduced pressure and the aqueous phase extracted twice with diethyl ether. The combined organic phases are extracted twice with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and dried with sodium sulphate and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue is fractionally distilled.

Yield: 116 g (57 %); bp<sub>15</sub> = 140 °C.

e) 2-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-propan-2-ol:

97 g (79 %) of the title compound are prepared from 38 g of magnesium and 222 g of methyl iodide in 1.2 l of diethyl ether and 116 g of methyl (2,4,6-trimethyl-phenyl)-acetate under standard conditions in a Grignard reaction. bp<sub>15</sub> = 140 °C.

f) Preparation of N-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-formamide:

90 ml of glacial acetic acid and 33 g of potassium cyanide are combined while cooling with ice. 90 ml of sulphuric acid and 90 ml of glacial acetic acid are then added dropwise at 20°C. 65 g of 2-methyl-1-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-propan-2-ol are slowly added to the solution at constant temperature. After the addition has ended the mixture is stirred for a further hour. The mixture is poured onto ice water, neutralised with sodium carbonate solution and extracted with diethyl ether. The solvent is distilled off under reduced pressure and the residue is fractionally distilled. Yield: 55 g (74 %); bp<sub>0.1</sub> = 155 °C.

g) Preparation of 1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamine:

61 g of N-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-formamide are refluxed with 35 g of potassium hydroxide in 155 ml ethyleneglycol for 9 hours with stirring and after the reaction has ended the mixture is poured onto 1 kg of ice. The aqueous phase is extracted three times with diethyl ether and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue is fractionally distilled.

Yield: 48 g (89 %); bp<sub>15</sub> = 135-140 °C.

h) Preparation of 2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone:

42.5 g of  $\alpha$ -bromo-2-methoxy-3,4-diphenylmethylenedioxyacetophenone are refluxed with 22 g of 1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamine and 17 g of potassium carbonate in 150 ml of ethanol and 50 ml of acetonitrile for 3 hours with stirring. The solids are filtered off and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue is dissolved in a little acetonitrile and combined with ethereal hydrochloric acid. The crystals precipitated are suction filtered and washed with acetonitrile and ethyl acetate.

Yield: 25 g (44 %; hydrochloride); melting point = 240-250°C.

i) Preparation of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-ethanone:

17 g of 2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone-hydrochloride are refluxed with 170 ml of 15% methanolic hydrochloric acid for 90 min with stirring. The solvent is largely distilled off under reduced pressure. The residue remaining crystallises out. The crystals are filtered off and washed with diethyl ether.

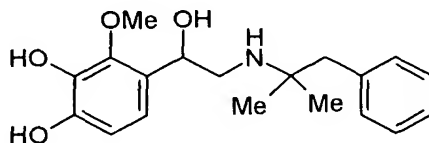
Yield: 10 g (80%; hydrochloride) melting point = 199-201 °C.

j) Preparation of 4-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzene-1,2-diol:

9 g of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethylamino]-ethanone-hydrochloride are hydrogenated with 0.4 g of platinum(IV)oxide in 125 ml of methanol. The catalyst is filtered off and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue is dissolved in 50 ml of ethyl acetate and the precipitated crystals are suction filtered and washed with diethyl ether and ethyl acetate.

Yield: 6 g (67 %, hydrochloride); melting point = 98-105 °C.

**Example 4:** 4-[2-(1,1-dimethyl-2-phenyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol



a) Preparation of 2-(1,1-dimethyl-phenylethylamino)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone:

45 g of  $\alpha$ -bromo-2-methoxy-3,4-diphenylmethylenedioxyacetophenone are refluxed with 39 g of 1,1-dimethyl-2-phenylethylamine in 200 ml of ethanol for 3 hours. The reaction mixture is acidified with conc. hydrochloric acid and combined with water. The precipitated crystals are suction filtered and washed successively with water, toluene and ethyl acetate.

Yield: 34 g (61%, hydrochloride); melting point = 167-170°C.

b) Preparation of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethylamino)-ethanone:

34 g of the HCl salt of 2-(1,1-dimethyl-2-phenylethylamino)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone are refluxed in 340 ml of 15% methanolic hydrochloric acid for 2 hours. Then the solvent is distilled off under reduced pressure and the residue is dissolved in ethyl acetate. The solid precipitated is suction filtered and washed with ethyl acetate and diethyl ether.

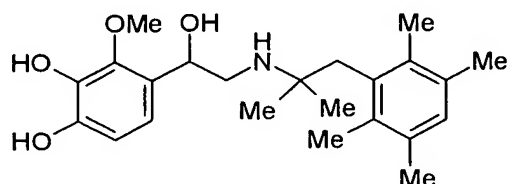
Yield: 18 g (77%, hydrochloride); melting point 192-196°C.

c) Preparation of 4-[2-[1,1-dimethyl-2-phenyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol:

10 g of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethylamino)-ethanone hydrochloride are hydrogenated with 0.5 g of  $\text{PtO}_2$  in 200 ml methanol. The catalyst is suction filtered and the solvent is distilled off under reduced pressure. The residue remaining is dissolved in 200 ml acetonitrile, combined with 5 g of sodium benzoate and refluxed for 15 min. After the excess sodium benzoate has been filtered off the product which crystallises out of the filtrate is filtered off and washed with acetonitrile and diethyl ether.

Yield: 64.5% (benzoate); melting point 149-150°C.

**Example 5:** 4-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetra-methyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzene-1,2-diol



a) Preparation of 2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamine]-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone:

28.5 g of  $\alpha$ -bromo-2-methoxy-3,4-diphenylmethylenedioxyacetophenone, 11 g of 1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamine and 8 g of sodium carbonate are refluxed for 3 hours in a solution of 100 ml of ethanol and 10 ml of acetonitrile. Then the inorganic salts are filtered off and the solvent is distilled off. The residue is dissolved in ethyl acetate, acidified with ethereal hydrochloric acid and combined with diethyl ether. The solid precipitated is filtered off, washed with diethyl ether and then boiled in water. The product is obtained after filtering and drying. Yield 11 g (hydrochloride); melting point 194-198°C.

b) Preparation of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamine]-ethanone:

11 g of 2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamine]-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone-hydrochloride are refluxed for 1.5 hours in 110 ml of 15% methanolic hydrochloric acid. The crude product is suction filtered, washed with acetonitrile and then precipitated from methanol/diethyl ether. Yield: 7 g (hydrochloride); melting point 213-215° (decomposition).

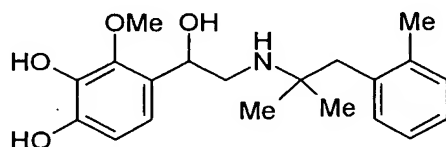
c) Preparation of 4-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetra-methyl-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methoxy-benzene-1,2-diol:

7 g of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-[1,1-dimethyl-2-(2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-ethylamine]-ethanone-hydrochloride are hydrogenated with 0.2 g of platinum(IV)oxide in 100 ml of methanol. Then the catalyst is filtered off and the solvent is distilled off. The residue is dissolved in 20 ml water and combined with 1 N hydrochloric acid. The crystals precipitated

on cooling are filtered off, washed with ice water and after drying recrystallised from ethyl acetate.

Yield: 5 g; melting point 165-168°C.

**Example 6:** 4-[2-(1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol



a) Preparation of 2-(1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamine)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone:

26 g of  $\alpha$ -bromo-2-methoxy-3,4-diphenylmethylenedioxyacetophenone, 10 g of 1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamine and 9.5 g of sodium carbonate are refluxed for 3 hours in acetonitrile. The inorganic salts are filtered off and the solvent is distilled off. The residue is dissolved in ethyl acetate and acidified with ethereal hydrochloric acid, whereupon the starting amine is precipitated and suction filtered. After the addition of diethyl ether to the filtrate the product crystallises out.

Yield 10 g (30%; hydrochloride); melting point 180-184°C.

b) Preparation of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamine)-ethanone:

10 g of 2-(1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamine)-1-(4-methoxy-2,2-diphenyl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone-hydrochloride are refluxed in 100 ml of 15% methanolic hydrochloric acid for 1.5 hours. The reaction mixture is evaporated down and the residue is recrystallised from ethyl acetate. The solid obtained after filtration is washed with diethyl ether.

Yield 6 g (85%; hydrochloride); melting point 198-201° (decomposition).

c) Preparation of 4-[2-(1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methoxy-benzene-1,2-diol:

4 g of 1-(3,4-dihydroxy-2-methoxy-phenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-o-tolyl-ethylamine)-ethanone-hydrochloride are hydrogenated with 0.2 g of platinum(IV)oxide in 50 ml of methanol under normal conditions. Then the catalyst is filtered off and the solvent is distilled off. The residue is



combined with 100 ml of acetonitrile and 3 g of sodium benzoate. It is refluxed for 20 minutes and the inorganic matter is filtered off. The product which crystallises out of the filtrate is suction filtered and recrystallised from acetonitrile.

Yield 2.4 g (benzoate); melting point 114°C.

It has been found that the compounds of general formula 1 are characterised by their versatility of use in the therapeutic field. Particular mention should be made of those applications for which the compounds of formula 1 according to the invention are preferably used by virtue of their pharmaceutical effectiveness as betamimetics.

These include for example the treatment of asthma, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), the inhibition of premature labour in midwifery (tocolysis), the restoration of sinus rhythm in the heart in atrio-ventricular block, as well as the elimination of bradycardic heart rhythm disorders (antiarrhythmic), the treatment of cardiovascular shock (vasodilatation and increasing the cardiac output) as well as the treatment of itching and irritations of the skin.

The compounds of general formula 1 may be used on their own or in conjunction with other active substances of formula 1. The compounds of general formula 1 may also be used in combination with other pharmacologically active substances. These may be, in particular, anticholinergics, optionally other betamimetics, antiallergics, PDE-IV inhibitors, PAF antagonists, leukotriene antagonists and steroids and combinations of active substances thereof.

Examples of anticholinergics are ipratropium bromide, oxitropium bromide and especially tiotropium bromide.

Drug combinations which contain tiotropium bromide as another active substance in addition to the compounds of formula 1 according to the invention are particularly preferred according to the invention. This combination is particularly important for the treatment of asthma or COPD, particularly COPD.

Suitable preparations for administering the compounds of formula 1 include for example tablets, capsules, suppositories, solutions, powders, etc. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in the range

from 0.05 to 90 wt.-%, preferably 0.1 to 50 wt.-% of the composition as a whole. Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Solutions are prepared in the usual way, e.g. with the addition of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediaminetetraacetic acid, optionally using emulsifiers and/or dispersants, while if water is used as diluent, for example, organic solvents may optionally be used as solubilisers or dissolving aids, and the solutions may be transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose), emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

For oral use the tablets may obviously contain, in addition to the carriers specified, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additional substances such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. Lubricants such as magnesium stearate, sodium laurylsulphate and talc may also be used to produce the tablets. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the abovementioned excipients.

In the preferred use of the compounds of formula **1** for the treatment of asthma or COPD it is particularly preferred according to the invention to use preparations which are suitable for inhalation. Inhalable preparations include inhalable powders, propellant-containing metering aerosols or propellant-free inhalable solutions. Within the scope of the present invention, the term propellant-free inhalable solutions also includes concentrates or sterile ready-to-use inhalable solutions. The formulations which may be used within the scope of the present invention are described in more detail in the next part of the specification

The inhalable powders which may be used according to the invention may contain **1** either on their own or in admixture with suitable physiologically acceptable excipients.

If the active substances 1 are present in admixture with physiologically acceptable excipients, the following physiologically acceptable excipients may be used to prepare these inhalable powders according to the invention: monosaccharides (e.g. glucose or arabinose), disaccharides (e.g. lactose, saccharose, maltose), oligo- and polysaccharides (e.g. dextrans), polyalcohols (e.g. sorbitol, mannitol, xylitol), salts (e.g. sodium chloride, calcium carbonate) or mixtures of these excipients. Preferably, mono- or disaccharides are used, while the use of lactose or glucose is preferred, particularly, but not exclusively, in the form of their hydrates. For the purposes of the invention, lactose is the particularly preferred excipient, while lactose monohydrate is most particularly preferred.

Within the scope of the inhalable powders according to the invention the excipients have a maximum average particle size of up to 250  $\mu\text{m}$ , preferably between 10 and 150  $\mu\text{m}$ , most preferably between 15 and 80  $\mu\text{m}$ . In some cases it may seem appropriate to add finer excipient fractions with an average particle size of 1 to 9  $\mu\text{m}$  to the excipient mentioned above. These finer excipients are also selected from the group of possible excipients listed hereinbefore. Finally, in order to prepare the inhalable powders according to the invention, micronised active substance 1, preferably with an average particle size of 0.5 to 10  $\mu\text{m}$ , more preferably from 1 to 5  $\mu\text{m}$ , is added to the excipient mixture. Processes for producing the inhalable powders according to the invention by grinding and micronising and finally mixing the ingredients together are known from the prior art. The inhalable powders according to the invention may be administered using inhalers known from the prior art.

The inhalation aerosols containing propellant gas according to the invention may contain the compounds 1 dissolved in the propellant gas or in dispersed form. The compounds 1 may be contained in separate formulations or in a common formulation, in which the compounds 1 are either both dissolved, both dispersed or in each case only one component is dissolved and the other is dispersed. The propellant gases which may be used to prepare the inhalation aerosols are known from the prior art. Suitable propellant gases are selected from among hydrocarbons such as n-propane, n-butane or isobutane and halohydrocarbons such as halogenated alkane derivatives selected from TG134a and TG227 and mixtures thereof.

The propellant-driven inhalation aerosols may also contain other ingredients such as co-solvents, stabilisers, surfactants, antioxidants, lubricants and pH adjusters. All these ingredients are known in the art.

The propellant-driven inhalation aerosols according to the invention mentioned above may be administered using inhalers known in the art (MDIs = metered dose inhalers).

Moreover, the active substances 1 according to the invention may be administered in the form of propellant-free inhalable solutions and suspensions. The solvent used may be an aqueous or alcoholic, preferably an ethanolic solution. The solvent may be water on its own or a mixture of water and ethanol. The relative proportion of ethanol compared with water is not limited but the maximum is preferably up to 70 percent by volume, more particularly up to 60 percent by volume and most preferably up to 30 percent by volume. The remainder of the volume is made up of water. The solutions or suspensions containing 1 are adjusted to a pH of 2 to 7, preferably 2 to 5, using suitable acids. The pH may be adjusted using acids selected from inorganic or organic acids. Examples of particularly suitable inorganic acids include hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and/or phosphoric acid. Examples of particularly suitable organic acids include ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and/or propionic acid etc. Preferred inorganic acids are hydrochloric and sulphuric acids. It is also possible to use the acids which have already formed an acid addition salt with one of the active substances. Of the organic acids, ascorbic acid, fumaric acid and citric acid are preferred. If desired, mixtures of the above acids may be used, particularly in the case of acids which have other properties in addition to their acidifying qualities, e.g. as flavourings, antioxidants or complexing agents, such as citric acid or ascorbic acid, for example. According to the invention, it is particularly preferred to use hydrochloric acid to adjust the pH.

If desired, the addition of editic acid (EDTA) or one of the known salts thereof, sodium edetate, as stabiliser or complexing agent is unnecessary in these formulations. Other embodiments may contain this compound or these compounds. In a preferred embodiment the content based on sodium edetate is less than 100 mg/100ml, preferably less than 50mg/100ml, more preferably

less than 20mg/100ml. Generally, inhalable solutions in which the content of sodium edetate is from 0 to 10mg/100ml are preferred.

Co-solvents and/or other excipients may be added to the propellant-free inhalable solutions. Preferred co-solvents are those which contain hydroxyl groups or other polar groups, e.g. alcohols - particularly isopropyl alcohol, glycols - particularly propyleneglycol, polyethyleneglycol, polypropyleneglycol, glycolether, glycerol, polyoxyethylene alcohols and polyoxyethylene fatty acid esters. The terms excipients and additives in this context denote any pharmacologically acceptable substance which is not an active substance but which can be formulated with the active substance or substances in the physiologically suitable solvent in order to improve the qualitative properties of the active substance formulation. Preferably, these substances have no pharmacological effect or, in connection with the desired therapy, no appreciable or at least no undesirable pharmacological effect. The excipients and additives include, for example, surfactants such as soya lecithin, oleic acid, sorbitan esters, such as polysorbates, polyvinylpyrrolidone, other stabilisers, complexing agents, antioxidants and/or preservatives which guarantee or prolong the shelf life of the finished pharmaceutical formulation, flavourings, vitamins and/or other additives known in the art. The additives also include pharmacologically acceptable salts such as sodium chloride as isotonic agents.

The preferred excipients include antioxidants such as ascorbic acid, for example, provided that it has not already been used to adjust the pH, vitamin A, vitamin E, tocopherols and similar vitamins and provitamins occurring in the human body.

Preservatives may be used to protect the formulation from contamination with pathogens. Suitable preservatives are those which are known in the art, particularly cetyl pyridinium chloride, benzalkonium chloride or benzoic acid or benzoates such as sodium benzoate in the concentration known from the prior art. The preservatives mentioned above are preferably present in concentrations of up to 50 mg/100 ml, more preferably between 5 and 20 mg/100 ml.

Preferred formulations contain, in addition to the solvent water and the active substance 1, only benzalkonium chloride and sodium edetate. In another preferred embodiment, no sodium edetate is present.

The dosage of the compounds according to the invention is naturally highly dependent on the method of administration and the complaint which is being treated. When administered by inhalation the compounds of formula 1 are characterised by a high potency even at doses in the  $\mu\text{g}$  range. The compounds of formula 1 may also be used effectively above the  $\mu\text{g}$  range. The dosage may then be in the gram range, for example.

The following examples of formulations illustrate the present invention without restricting its scope:

#### Examples of pharmaceutical formulations

A)	<u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
	active substance	100 mg
	lactose	140 mg
	corn starch	240 mg
	polyvinylpyrrolidone	15 mg
	magnesium stearate	5 mg
		<hr/> 500 mg

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

B) <u>Tablets</u>	<u>per tablet</u>
active substance	80 mg
lactose	55 mg
corn starch	190 mg
microcrystalline cellulose	35 mg
polyvinylpyrrolidone	15 mg
sodium-carboxymethyl starch	23 mg
magnesium stearate	2 mg
	<hr/> 400 mg

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodium carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

C)	<u>Ampoule solution</u>	
	active substance	50 mg
	sodium chloride	50 mg
	water for inj.	5 ml

The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make the solution isotonic. The resulting solution is filtered to remove pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and heat-sealed. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

D)	<u>Metering aerosol</u>	
	active substance	0.005
	Sorbitan trioleate	0.1
	Monofluorotrichloromethane and	
	Difluorodichloromethane 2 : 3	ad 100

The suspension is transferred into a conventional aerosol container with metering valve. Preferably 50 µl suspension are released on each actuation.



The active substance may also be released in higher doses if desired (e.g. 0.02 wt.-%).

E)	<u>Solutions (in mg/100ml)</u>	
	active substance	333.3 mg
	formoterol fumarate	333.3 mg
	benzalkonium chloride	10.0 mg
	EDTA	50.0 mg
	HCl (1n)	ad pH 3.4

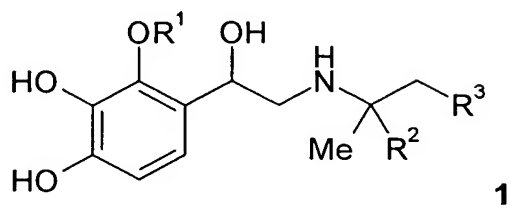
This solution may be prepared in the usual way.

F)	<u>Inhalable powder</u>	
	active substance <b>1</b>	6 µg
	formoterol fumarate	6 µg
	lactose monohydrate	ad 25 mg

The inhalable powder is prepared in the usual way by mixing the individual ingredients.

# Patent Claims

- 1) Compounds of general formula 1



wherein

R¹ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R² denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R³ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or phenyl, which may optionally be mono- or polysubstituted, or

R² and R³ together denote a double-bonded group selected from -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

- 2) Compounds of formula 1 according to claim 1, wherein

R¹ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R² denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R³ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, CF<sub>3</sub>, methoxy, ethoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, -OCF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> and -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
or

R² and R³ together denote a double-bonded group selected from -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

- 3) Compounds of general formula 1 according to claim 1 or 2, wherein

R¹ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, preferably methyl;

R² denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;

R³ denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from methyl, ethyl, CF<sub>3</sub>, methoxy, ethoxy and hydroxy, or

R² and R³ together denote a double-bonded group selected from -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

- 4) Compounds of general formula 1 according to one of claims 1 to 3, wherein

$R^1$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, preferably methyl;  
 $R^2$  denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, preferably methyl;  
 $R^3$  denotes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, preferably methyl, or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from methyl, CF<sub>3</sub>, methoxy and hydroxy, or  
 $R^2$  and  $R^3$  together denote the double-bonded group -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

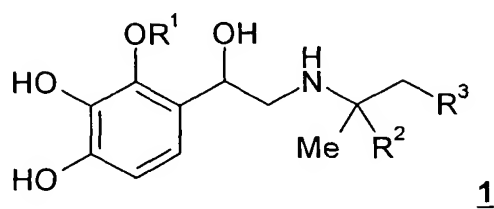
- 5) Compounds of general formula 1 according to one of claims 1 to 4, wherein
- $R^1$  denotes methyl or ethyl, preferably methyl;  
 $R^2$  denotes methyl;  
 $R^3$  denotes methyl, ethyl or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from methyl, CF<sub>3</sub>, methoxy and hydroxy,  
 or  
 $R^2$  and  $R^3$  together denote the double-bonded group -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.
- 6) Compounds of general formula 1 according to one of claims 1 to 5, wherein
- $R^1$  denotes methyl;  
 $R^2$  denotes methyl;  
 $R^3$  denotes methyl or phenyl, which may optionally be mono-, di-, tri- or tetrasubstituted by one or more groups selected from methyl, ethyl and hydroxy,  
 or  
 $R^2$  and  $R^3$  together denote the double-bonded group -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.
- 7) Compounds of general formula 1 according to one of claims 1 to 6, wherein
- $R^1$  denotes methyl;  
 $R^2$  denotes methyl;  
 $R^3$  denotes methyl or phenyl,  
 or  
 $R^2$  and  $R^3$  together denote the double-bonded group -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.
- 8) Compounds of formula 1 according to one of claims 1 to 7 in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers

or racemates and in the form of the free bases or the corresponding acid addition salts with pharmacologically acceptable acids.

- 9) Use of a compound of general formula 1 according to one of claims 1 to 8 as a pharmaceutical composition.
- 10) Use of a compound of general formula 1 according to one of claims 1 to 8 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of diseases in which betamimetics may provide a therapeutic benefit.
- 11) Use of a compound of general formula 1 according to one of claims 1 to 8 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of asthma, COPD, premature labour in midwifery (tocolysis), atrio-ventricular block, as well as bradycardic heart rhythm disorders (antiarrhythmic), cardiovascular shock (vasodilation and increasing the cardiac output) and itching and irritation of the skin.
- 12) Pharmaceutical preparations, containing as active substance one or more compounds of general formula 1 according to one of claims 1 to 8 optionally in combination with conventional excipients and/or carriers.
- 13) Pharmaceutical preparations according to claim 12, characterised in that they contain, in addition to one or more of the compounds of formula 1 , at least one other active substance which is selected from among the anticholinergics, betamimetics, antiallergics, PAF antagonists, PDE IV inhibitors, leukotriene antagonists and steroids.
- 14) Pharmaceutical preparations according to claim 13, characterised in that they also contain tiotropium bromide as active substance, in addition to one or more of the compounds of formula 1.

## ABSTRACT

The present invention relates to compounds of general formula 1



wherein the groups R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> may have the meanings given in the claims and in the specification, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions, particularly for the treatment of inflammatory and obstructive respiratory complaints.